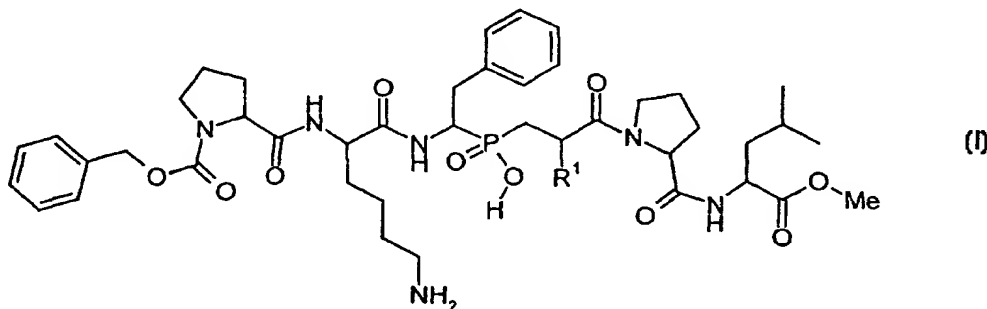


<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>C07K 5/06, C12N 9/64, A61K 38/05,</b> <b>A61P 1/16</b>	<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/27377</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 18. Mai 2000 (18.05.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/08181 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 28. Oktober 1999 (28.10.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 50 072.6      30. Oktober 1998 (30.10.98)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> BURCHARDT, Elmar-Reinhold [DE/DE]; Dorfstrasse 28, D-58239 Schwerte (DE). SCHAUER, Michael [DE/DE]; Falkenberg 28, D-42113 Wuppertal (DE). STÖCKER, Walter [DE/DE]; Sepp-Herberger-Strasse 26, D-48301 Nottuln (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE]; Briller Strasse 46, D-42105 Wuppertal (DE). <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>  <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> 16. November 2000 (16.11.00)

**(54) Title:** PHOSPHINATE PEPTIDE ANALOGS FOR THE TREATMENT OF FIBROTIC DISORDERS**(54) Bezeichnung:** PHOSPHINAT-PEPTIDANALOGA ZUR BEHANDLUNG VON FIBROTISCHEN ERKRANKUNGEN**(57) Abstract**

The invention relates to the use of phosphinate peptide analogs having general formula (I) as inhibitors of procollagen-C-proteinase (PCP).

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Phosphinat-Peptidanaloga der allgemeinen Formel (I) als Inhibitoren der Procollagen-C-Proteinase (PCP) zur Behandlung fibrotischer Erkrankungen.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/08181

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/06 C12N9/64 A61K38/05 A61P1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YIALLOUROS I ET AL.: "PHOSPHINIC PEPTIDES THE FIRST POTENT INHIBITORS OF ASTACIN BEHAVE AS EXTREMELY SLOW-BINDING INHIBITORS" BIOCHEMICAL JOURNAL (1998 APR 15) 331 ( PT 2) 375-9, XP002137993 page 378, column 2, last paragraph	1-4
Y	abstract	1-4
Y	WO 98 08853 A (PROCTER & GAMBLE) 5 March 1998 (1998-03-05) page 14	1-4
Y	EP 0 854 191 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22 July 1998 (1998-07-22) abstract page 20, line 1	1-4
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May 2000

Date of mailing of the international search report

13/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cervigni, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/08181

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOND J S ET AL: "The astacin family of metalloendopeptidases" PROTEIN SCIENCE, GB, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, CAMBRIDGE, vol. 4, no. 7, July 1995 (1995-07), pages 1247-1261-1261, XP002111749 ISSN: 0961-8368 abstract	1-4
A	FILE 'HOME' AT 17 10 49 ON 17 MAY 2000: "PROTECTION OF THE HYDROXYPHOSPHINYL FUNCTION OF PHOSPHINIC DIPEPTIDES BY ADAMANTYL APPLICATION TO THE SOLID-PHASE SYNTHESIS OF PHOSPHINIC PEPTIDES" J ORG CHEM (1996) 61(19) 6601-6605, XP002137994	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9808853 A	05-03-1998	AU 4153197 A	19-03-1998
		BR 9713182 A	03-11-1999
		CN 1228780 A	15-09-1999
		CZ 9900636 A	14-07-1999
		EP 0925303 A	30-06-1999
		NO 990857 A	28-04-1999
		PL 331854 A	16-08-1999
EP 0854191 A	22-07-1998	US 5830915 A	03-11-1998
		US 6008017 A	28-12-1999
		JP 11042092 A	16-02-1999



u

x

9

8

5

PCT/EP 99/08181

### A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/06 C12N9/64 A61K38/05 A61P1/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

### C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	YIALLOUROS I ET AL.: "PHOSPHINIC PEPTIDES THE FIRST POTENT INHIBITORS OF ASTACIN BEHAVE AS EXTREMELY SLOW-BINDING INHIBITORS" BIOCHEMICAL JOURNAL (1998 APR 15) 331 ( PT 2) 375-9, XP002137993 Seite 378, Spalte 2, letzter Absatz	1-4
Y	Zusammenfassung ---	1-4
Y	WO 98 08853 A (PROCTER & GAMBLE) 5. März 1998 (1998-03-05) Seite 14 ---	1-4
Y	EP 0 854 191 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22. Juli 1998 (1998-07-22) Zusammenfassung Seite 20, Zeile 1 ---	1-4
	---	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

**X** Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

**L** Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

<sup>\*)</sup> Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

**\*)** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

**29. Mai 2000**

13/06/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cervigni, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BOND J S ET AL: "The astacin family of metalloendopeptidases" PROTEIN SCIENCE, GB, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, CAMBRIDGE, Bd. 4, Nr. 7, Juli 1995 (1995-07), Seiten 1247-1261-1261, XP002111749 ISSN: 0961-8368 Zusammenfassung	1-4
A	FILE 'HOME' AT 17 10 49 ON 17 MAY 2000: "PROTECTION OF THE HYDROXYPHOSPHINYL FUNCTION OF PHOSPHINIC DIPEPTIDES BY ADAMANTYL APPLICATION TO THE SOLID-PHASE SYNTHESIS OF PHOSPHINIC PEPTIDES" J ORG CHEM (1996) 61(19) 6601-6605, XP002137994	



# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 99/08181

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9808853 A	05-03-1998	AU 4153197 A	19-03-1998
		BR 9713182 A	03-11-1999
		CN 1228780 A	15-09-1999
		CZ 9900636 A	14-07-1999
		EP 0925303 A	30-06-1999
		NO 990857 A	28-04-1999
		PL 331854 A	16-08-1999
		US 5830915 A	03-11-1998
EP 0854191 A	22-07-1998	US 6008017 A	28-12-1999
		JP 11042092 A	16-02-1999



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No.

PCT/EP 99/08181

### A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/06 C12N9/64 A61K38/05 A61P1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YIALLOUROS I ET AL.: "PHOSPHINIC PEPTIDES THE FIRST POTENT INHIBITORS OF ASTACIN BEHAVE AS EXTREMELY SLOW-BINDING INHIBITORS" BIOCHEMICAL JOURNAL (1998 APR 15) 331 ( PT 2) 375-9, XP002137993 page 378, column 2, last paragraph	1-4
Y	abstract	1-4
Y	WO 98 08853 A (PROCTER & GAMBLE) 5 March 1998 (1998-03-05) page 14	1-4
Y	EP 0 854 191 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22 July 1998 (1998-07-22) abstract page 20, line 1	1-4

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

• **Special categories of cited documents :**

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- |     |   |
|-----|---|
| "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention   |
| "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  |
| "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. |
| "&" | document member of the same patent family   |

Date of the actual completion of the international search

**29 May 2000**

Date of mailing of the international search report

13/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer \_\_\_\_\_

**Cervigni, S**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08181

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOND J S ET AL: "The astacin family of metalloendopeptidases" PROTEIN SCIENCE, GB, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, CAMBRIDGE, vol. 4, no. 7, July 1995 (1995-07), pages 1247-1261-1261, XP002111749 ISSN: 0961-8368 abstract	1-4
A	FILE 'HOME' AT 17 10 49 ON 17 MAY 2000: "PROTECTION OF THE HYDROXYPHOSPHINYL FUNCTION OF PHOSPHINIC DIPEPTIDES BY ADAMANTYL APPLICATION TO THE SOLID-PHASE SYNTHESIS OF PHOSPHINIC PEPTIDES" J ORG CHEM (1996) 61(19) 6601-6605, XP002137994	

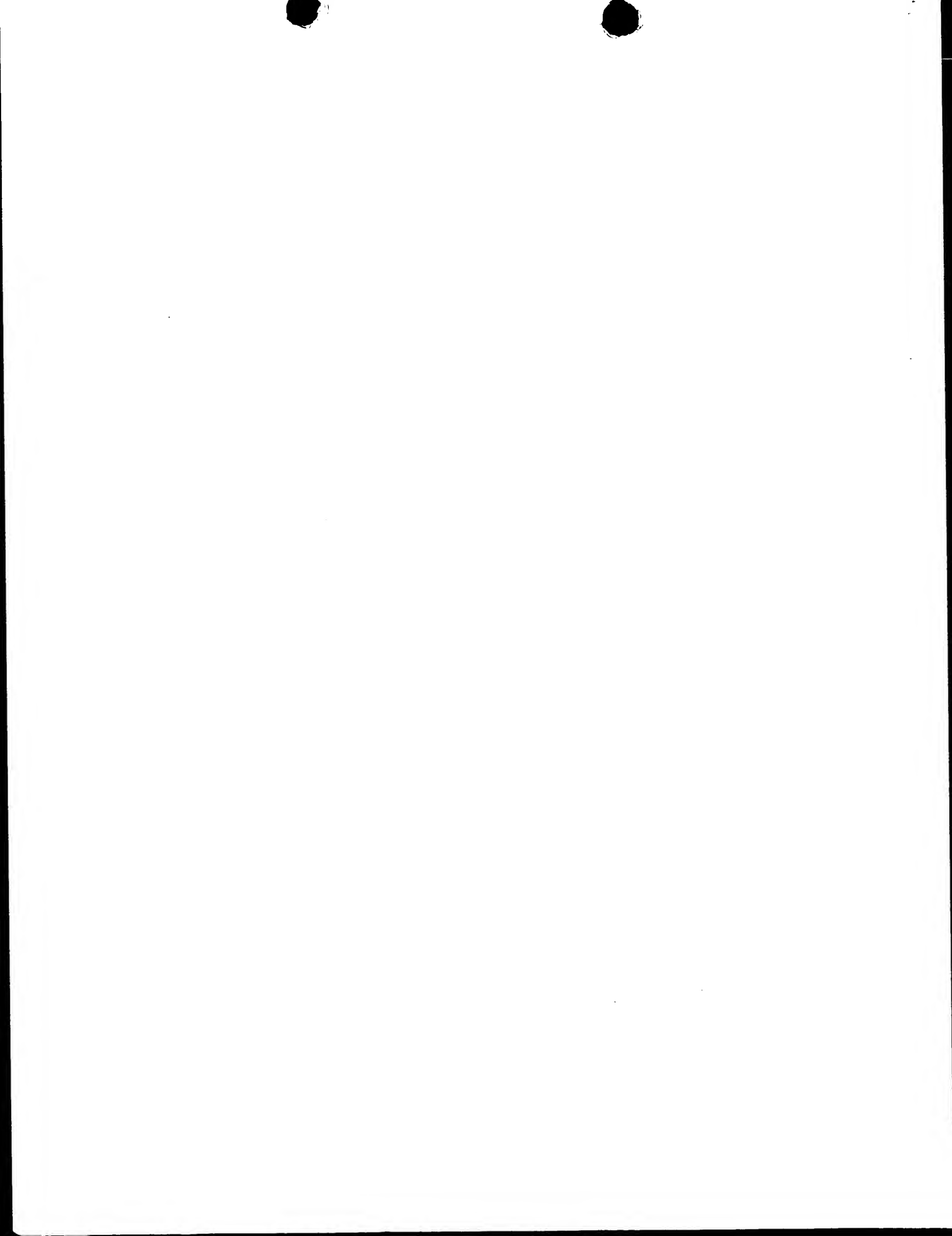
# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08181

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9808853	A	05-03-1998	AU 4153197 A	19-03-1998
			BR 9713182 A	03-11-1999
			CN 1228780 A	15-09-1999
			CZ 9900636 A	14-07-1999
			EP 0925303 A	30-06-1999
			NO 990857 A	28-04-1999
			PL 331854 A	16-08-1999
			US 5830915 A	03-11-1998
EP 0854191	A	22-07-1998	US 6008017 A	28-12-1999
			JP 11042092 A	16-02-1999



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/06 C12N9/64 A61K38/05 A61P1/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	YIALLOUROS I ET AL.: "PHOSPHINIC PEPTIDES THE FIRST POTENT INHIBITORS OF ASTACIN BEHAVE AS EXTREMELY SLOW-BINDING INHIBITORS" BIOCHEMICAL JOURNAL (1998 APR 15) 331 ( PT 2) 375-9, XP002137993 Seite 378, Spalte 2, letzter Absatz	1-4
Y	Zusammenfassung	1-4
Y	WO 98 08853 A (PROCTER & GAMBLE) 5. März 1998 (1998-03-05) Seite 14	1-4
Y	EP 0 854 191 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22. Juli 1998 (1998-07-22) Zusammenfassung Seite 20, Zeile 1	1-4
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abchlusses der internationalen Recherche

29. Mai 2000

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

13/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cervigni, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BOND J S ET AL: "The astacin family of metalloendopeptidases" PROTEIN SCIENCE, GB, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, CAMBRIDGE, Bd. 4, Nr. 7, Juli 1995 (1995-07), Seiten 1247-1261-1261, XP002111749 ISSN: 0961-8368 Zusammenfassung	1-4
A	FILE 'HOME' AT 17 10 49 ON 17 MAY 2000: "PROTECTION OF THE HYDROXYPHOSPHINYL FUNCTION OF PHOSPHINIC DIPEPTIDES BY ADAMANTYL APPLICATION TO THE SOLID-PHASE SYNTHESIS OF PHOSPHINIC PEPTIDES" J ORG CHEM (1996) 61(19) 6601-6605, XP002137994	



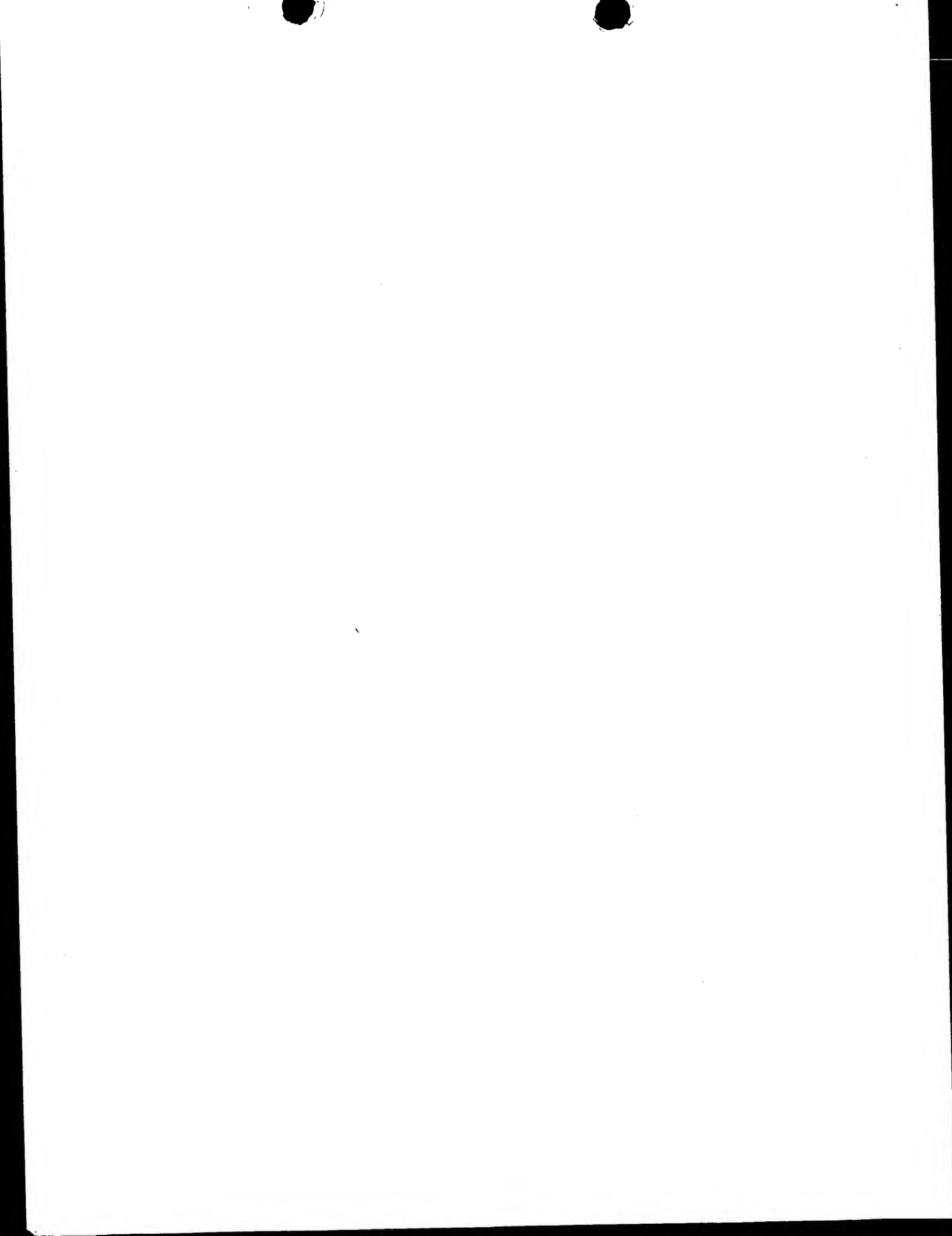
# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08181

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9808853 A	05-03-1998	AU 4153197 A	19-03-1998
		BR 9713182 A	03-11-1999
		CN 1228780 A	15-09-1999
		CZ 9900636 A	14-07-1999
		EP 0925303 A	30-06-1999
		NO 990857 A	28-04-1999
		PL 331854 A	16-08-1999
		US 5830915 A	03-11-1998
EP 0854191 A	22-07-1998	US 6008017 A	28-12-1999
		JP 11042092 A	16-02-1999



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) . . 19 June 2000 (19.06.00)	
International application No. PCT/EP99/08181	Applicant's or agent's file reference Le A 33 256
International filing date (day/month/year) 28 October 1999 (28.10.99)	Priority date (day/month/year) 30 October 1998 (30.10.98)
Applicant BURCHARDT, Elmar-Reinhold et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

13 April 2000 (13.04.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Juan Cruz
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38



# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>Le A 33 256</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/08181</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>28/10/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>30/10/1998</b>
Anmelder <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

### 1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



**Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3.



**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

### 4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

### 5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

### 6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/06 C12N9/64 A61K38/05 A61P1/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	YIALLOUROS I ET AL.: "PHOSPHINIC PEPTIDES THE FIRST POTENT INHIBITORS OF ASTACIN BEHAVE AS EXTREMELY SLOW-BINDING INHIBITORS" BIOCHEMICAL JOURNAL (1998 APR 15) 331 ( PT 2) 375-9, XP002137993 Seite 378, Spalte 2, letzter Absatz	1-4
Y	Zusammenfassung ---	1-4
Y	WO 98 08853 A (PROCTER & GAMBLE) 5. März 1998 (1998-03-05) Seite 14 ---	1-4
Y	EP 0 854 191 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22. Juli 1998 (1998-07-22) Zusammenfassung Seite 20, Zeile 1 --- -/--	1-4

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Mai 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

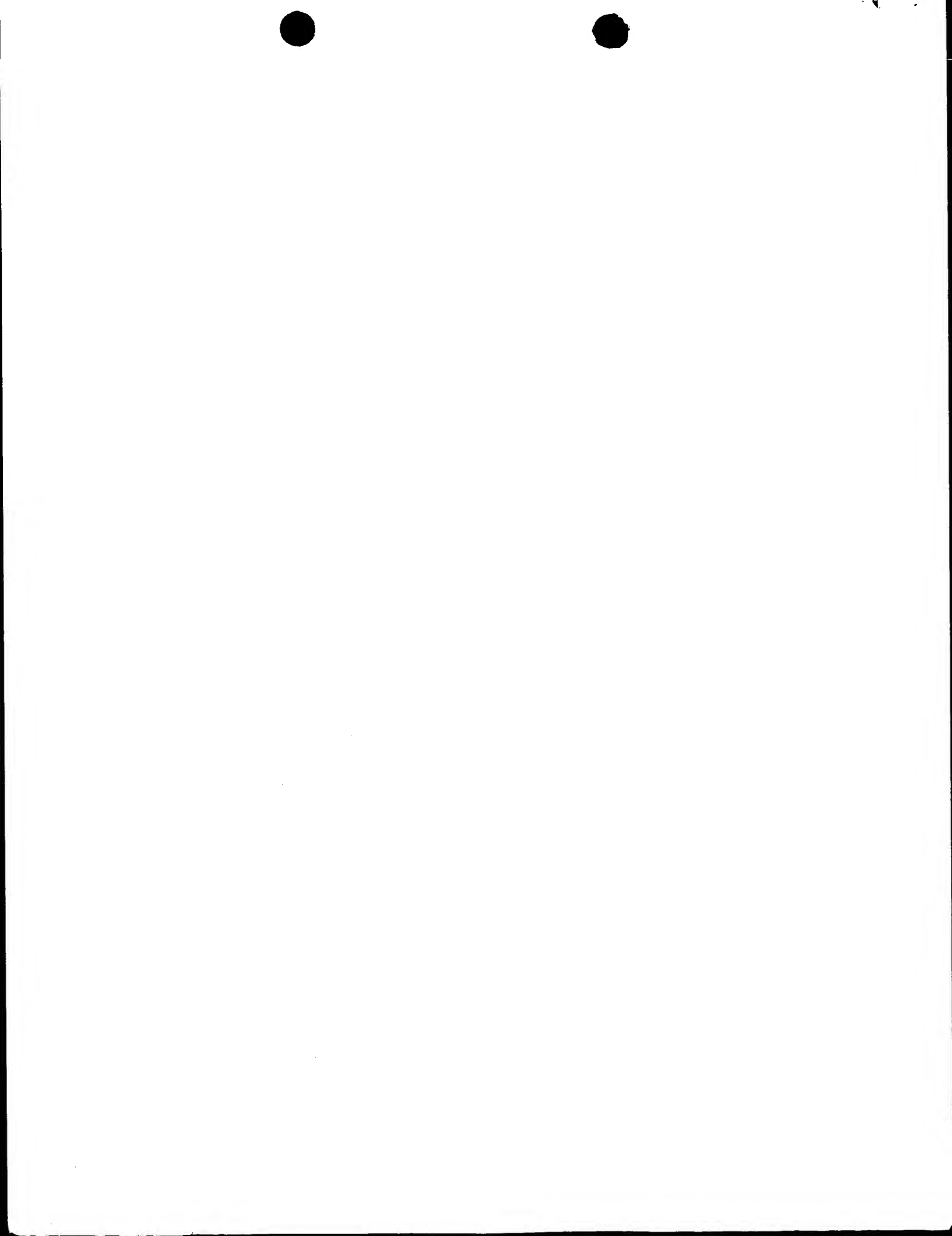
Cervigni, S





## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BOND J S ET AL: "The astacin family of metalloendopeptidases" PROTEIN SCIENCE,GB,CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, CAMBRIDGE, Bd. 4, Nr. 7, Juli 1995 (1995-07), Seiten 1247-1261-1261, XP002111749 ISSN: 0961-8368 Zusammenfassung ----	1-4
A	FILE 'HOME' AT 17 10 49 ON 17 MAY 2000: "PROTECTION OF THE HYDROXYPHOSPHINYL FUNCTION OF PHOSPHINIC DIPEPTIDES BY ADAMANTYL APPLICATION TO THE SOLID-PHASE SYNTHESIS OF PHOSPHINIC PEPTIDES" J ORG CHEM (1996) 61(19) 6601-6605, XP002137994 -----	



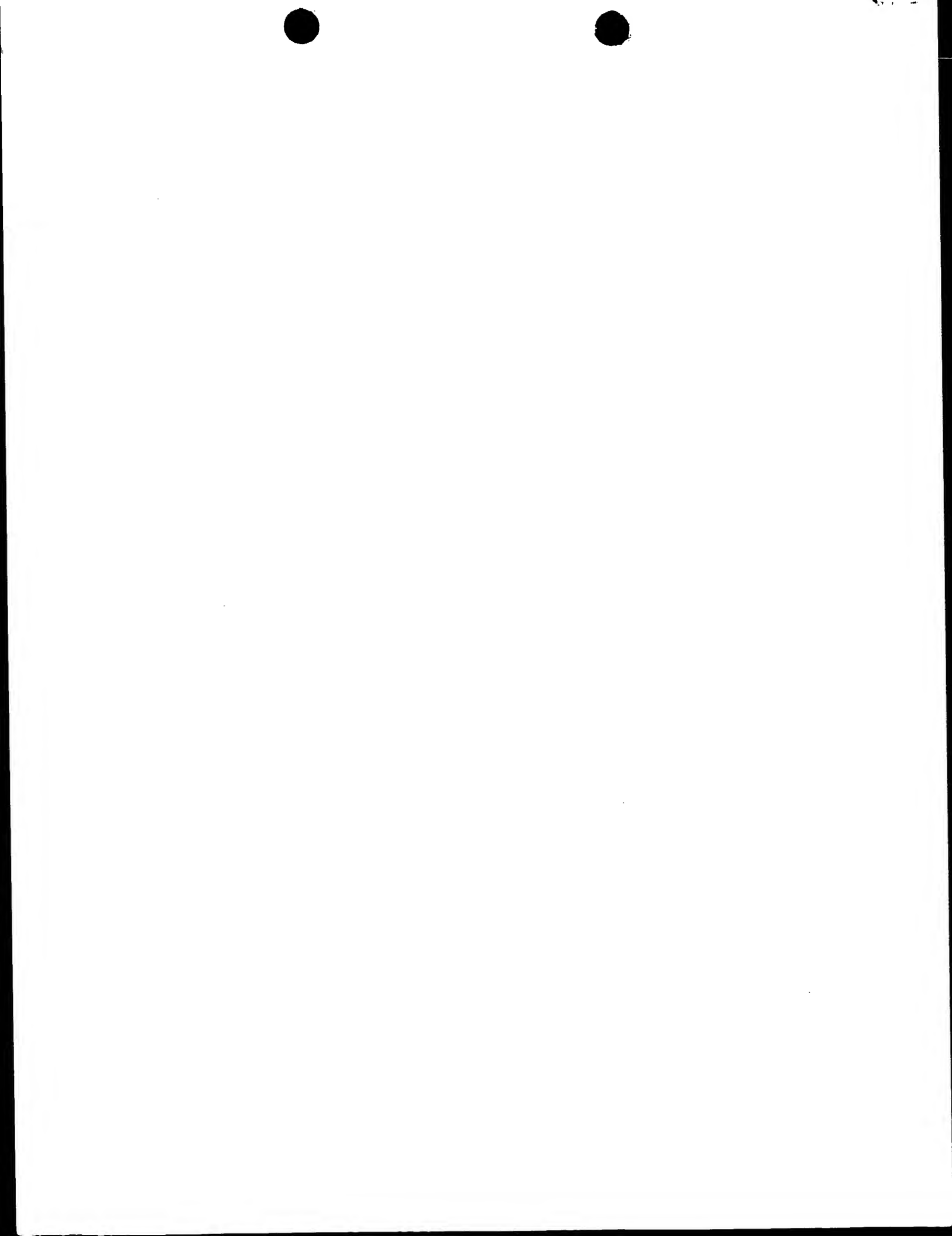
## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 99/08181

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9808853	A	05-03-1998	AU 4153197 A	19-03-1998
			BR 9713182 A	03-11-1999
			CN 1228780 A	15-09-1999
			CZ 9900636 A	14-07-1999
			EP 0925303 A	30-06-1999
			NO 990857 A	28-04-1999
			PL 331854 A	16-08-1999
			US 5830915 A	03-11-1998
EP 0854191	A	22-07-1998	US 6008017 A	28-12-1999
			JP 11042092 A	16-02-1999



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

RECEIVED

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT AUG 31 2001

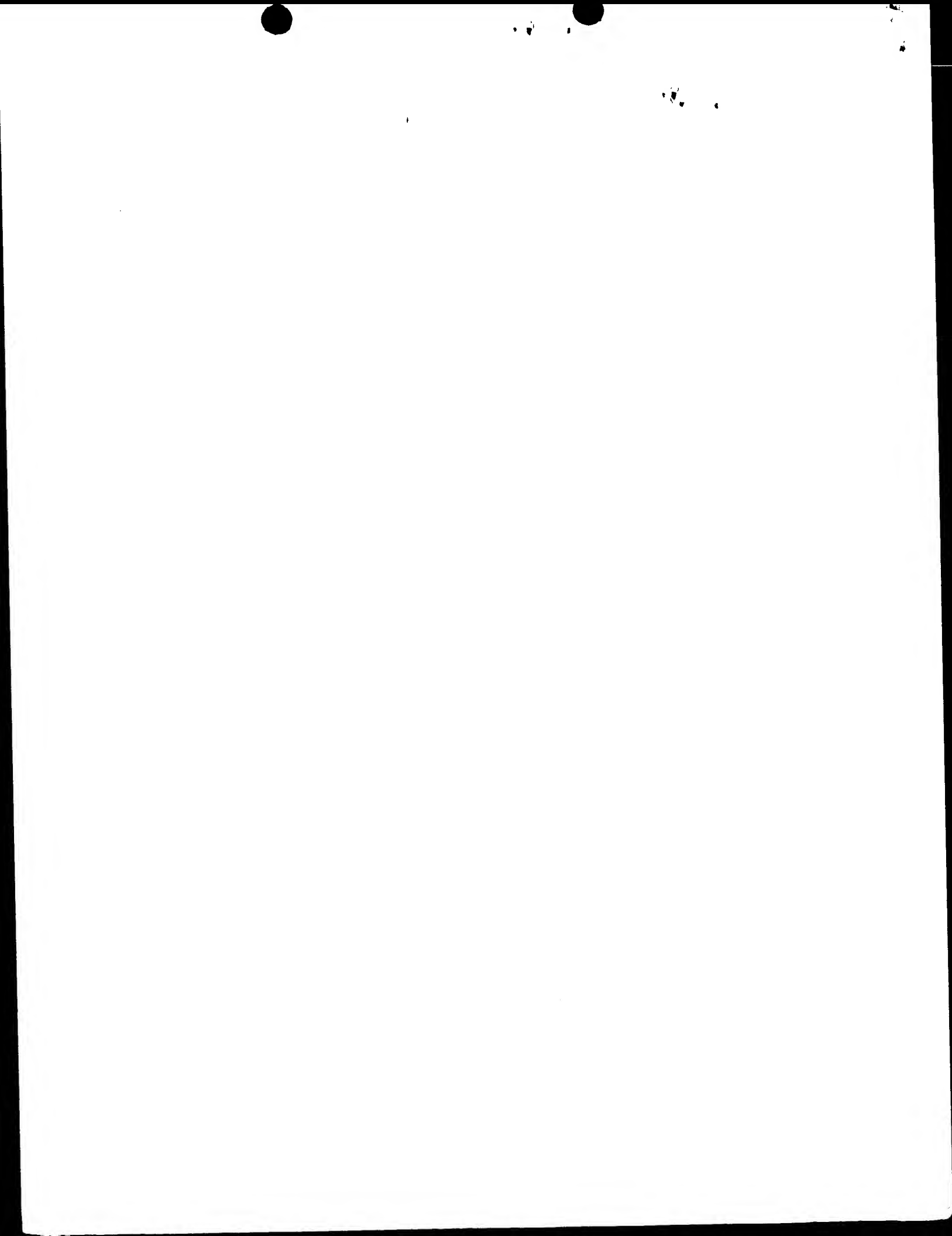
(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference Le A 33 256	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/08181	International filing date (day/month/year) 28 October 1999 (28.10.99)	Priority date (day/month/year) 30 October 1998 (30.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 5/06, C12N 9/64, A61K 38/05, A61P 1/16		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 April 2000 (13.04.00)	Date of completion of this report 29 December 2000 (29.12.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/08181

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-19 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-4 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_ 1/3-3/3 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

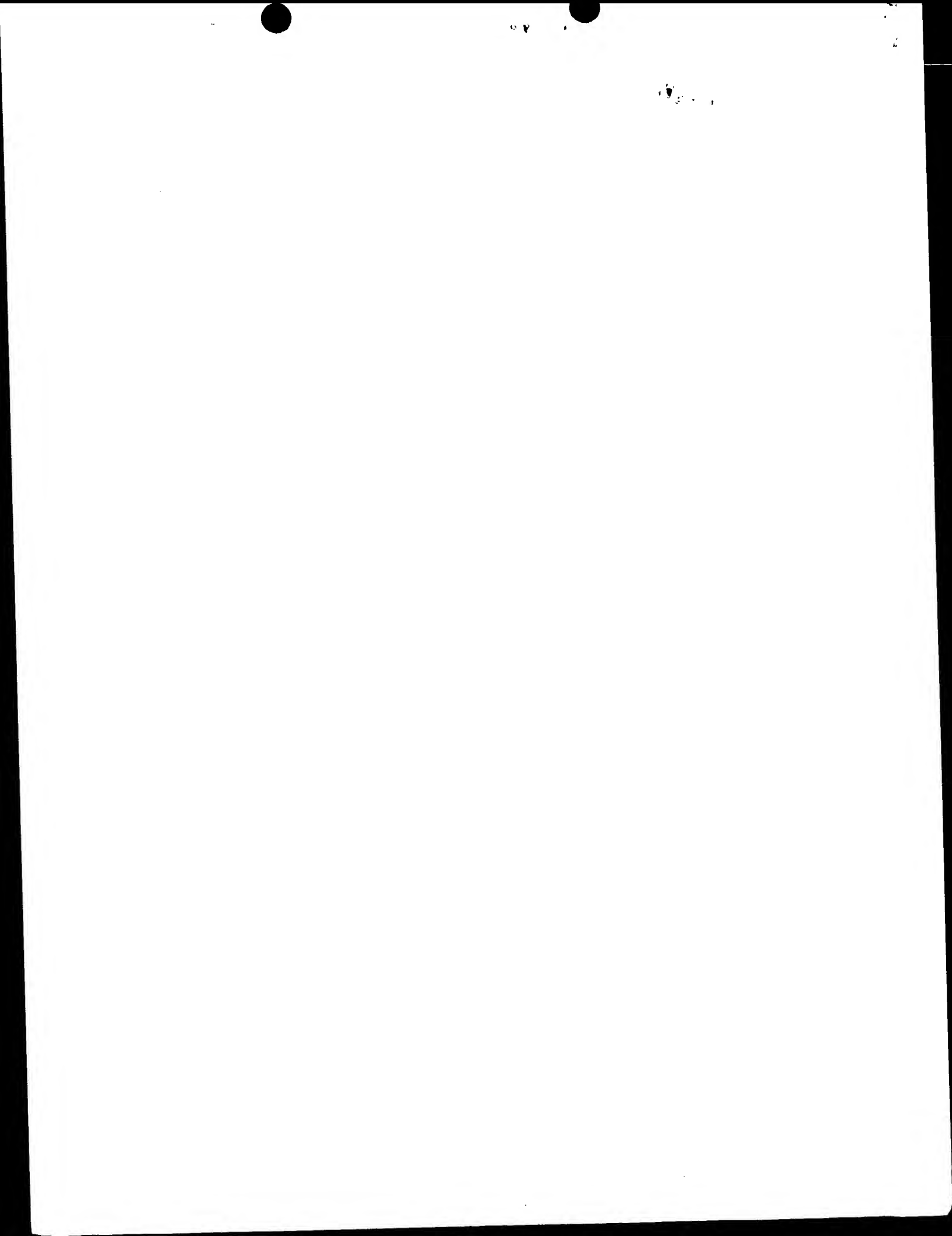
### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.





**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-4	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-4	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

1. Reference is made to the following documents:

D1: YIALLOUROS I. ET AL.: "PHOSPHINIC PEPTIDES THE FIRST POTENT INHIBITORS OF ASTACIN BEHAVE AS EXTREMELY SLOW-BINDING INHIBITORS" BIOCHEMICAL JOURNAL (1998 APR 15) 331 (PT 2) 375-9, XP002137993

D2: WO-A-98/08853 (PROCTOR & GAMBLE) 5 March 1998 (1998-03-05)

D3: EP-A-0 854 191 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 22 July 1998 (1998-07-22)

D4: BOND J. S. ET AL.: "The astacin family of metalloendopeptidases" PROTEIN SCIENCE, GB, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, CAMBRIDGE, Vol. 4, No. 7, July 1995 (1995-07), pages 1247-1261, XP002111749 ISSN: 0961-8368

D5: FILE "HOME" AT 17 10 49 ON 17 MAY 2000: "PROTECTION - OF THE HYDROXYPHOSPHINYL FUNCTION OF PHOSPHINIC DIPEPTIDES BY ADAMANTYL APPLICATION TO THE SOLID-PHASE SYNTHESIS OF PHOSPHINIC PEPTIDES" J. ORG. CHEM (1996) 61(19) 6601-6605, XP002137994.

2. The present application relates to the use of phosphinate-analogous peptides of general formula Z-P-K-F<sup>PC</sup>-A/G-P-L-OMe (I) for preparing drugs for



.treating fibrotic disorders.

3. Novelty (PCT Article 33(2))

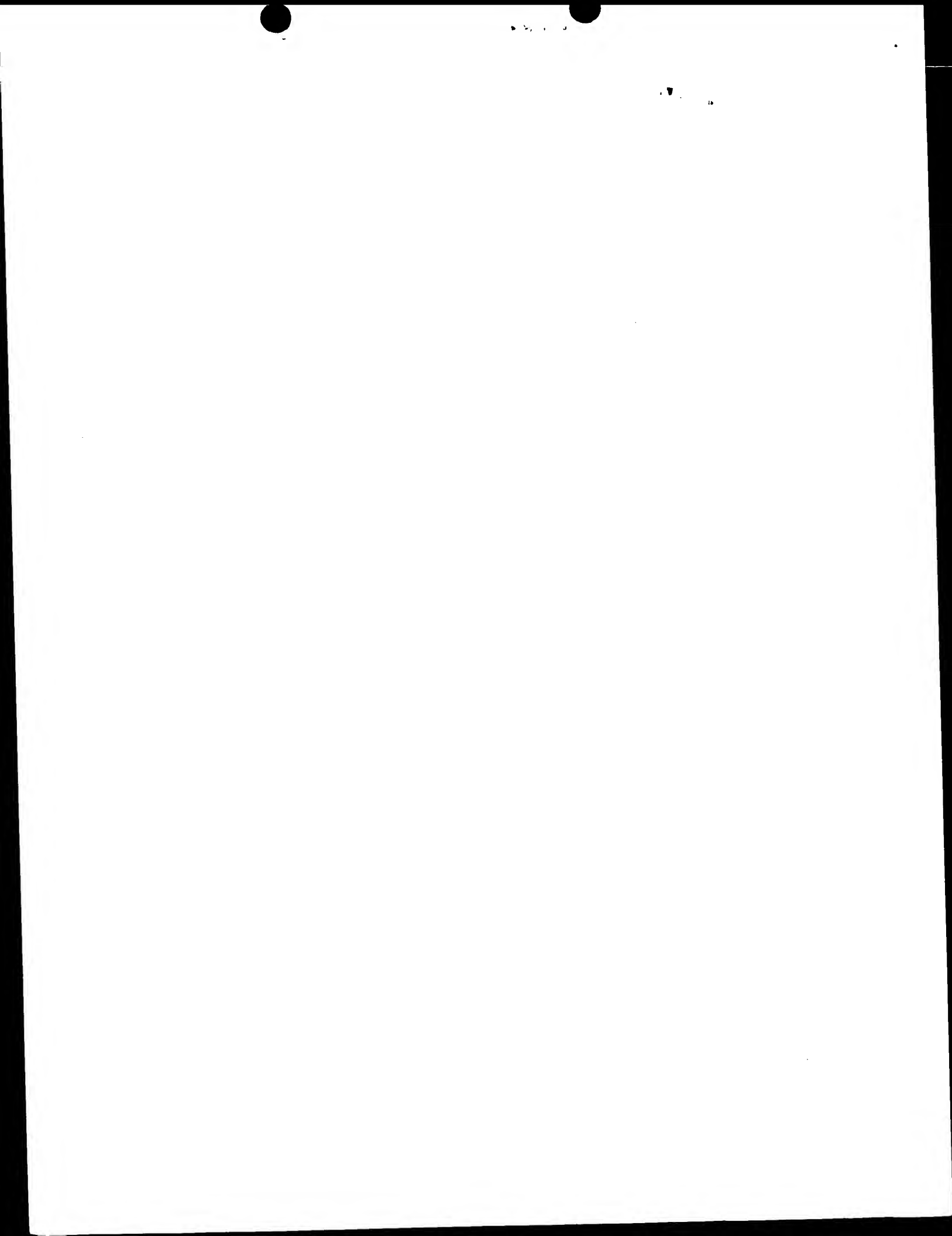
D1 discloses the use of Z-P-K-F<sup>PC</sup>-A-P-L-OMe (Ia) as an inhibitor of other members of the astacin superfamily such as, for example, PCP (syn. BMP-19) which are suitable for treating fibrotic conditions; see the abstract and page 378, the right-hand column, last paragraph.

The teaching of the aforementioned document is to be regarded as prejudicial to the novelty of the subject matter of the present Claims 1-4.

4. Inventive step (PCT Article 33(3))

D1 is considered to be the closest prior art, i.e. the technical problem addressed by the present application is to be seen as that of providing additional active substances which are suitable for preparing a drug for treating fibrotic conditions.

The solution of using the phosphinate-analogous peptide Z-P-K-F<sup>PC</sup>-G-P-L-OMe (Ib) cannot be regarded as inventive since it is in no way surprising to a person skilled in the art faced with the aforementioned problem in that (Ib), in which Ala has been exchanged for Gly, has inhibiting properties when compared with PCP. The exchange of Me -> H is considered to be a conservative substitution which is to be expected owing to the similarity of its structures and its similar effects.



Although the applicant indicates the difference in the S1' loop between BMP-1, astacin and meprin, he has not provided further indications which disclose a surprising effect or advantageous properties when compared with D1 on the basis of which an inventive step could be acknowledged.

5. Documents D2 to D5 are to be regarded merely as technical background to the present claimed subject matter since they do not disclose phosphinate analogues or directly fibrotic indications.

6. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

All the present claims satisfy the criteria of PCT Article 33(4) in terms of industrial applicability.



# VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 05 JAN 2001

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

PCT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)


Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 33 256 -WO WI	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08181	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/10/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/10/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K5/06		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  13/04/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  29.12.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Döpfer, K-P  Tel. Nr. +49 89 2399 8547







**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-19                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-4                      ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/3-3/3                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08181

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-4
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-4
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-4
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**



**Zu Punkt I**

**Grundlage des Berichts**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: YIALLOUROS I ET AL.: 'PHOSPHINIC PEPTIDES THE FIRST POTENT INHIBITORS OF ASTACIN BEHAVE AS EXTREMELY SLOW-BINDING INHIBITORS' BIOCHEMICAL JOURNAL (1998 APR 15) 331 ( PT 2) 375-9, XP002137993
- D2: WO 98 08853 A (PROCTER & GAMBLE) 5. März 1998 (1998-03-05)
- D3: EP-A-0 854 191 (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22. Juli 1998 (1998-07-22)
- D4: BOND J S ET AL: 'The astacin family of metalloendopeptidases' PROTEIN SCIENCE,GB,CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, CAMBRIDGE, Bd. 4, Nr. 7, Juli 1995 (1995-07), Seiten 1247-1261-1261, XP002111749 ISSN: 0961-8368
- D5: FILE 'HOME' AT 17 10 49 ON 17 MAY 2000: 'PROTECTION OF THE HYDROXYPHOSPHINYL FUNCTION OF PHOSPHINIC DIPEPTIDES BY ADAMANTYL APPLICATION TO THE SOLID-PHASE SYNTHESIS OF PHOSPHINIC PEPTIDES' J ORG CHEM (1996) 61(19) 6601-6605, XP002137994

2. Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf die Verwendung von phosphinat-analogen Peptiden der allgemeinen Formel  $Z-P-K-F^{PC}-A/G-P-L-OMe$  (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.



3. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

D1 offenbart die Verwendung von Z-P-K-F<sup>PC</sup>-A-P-L-OMe (Ia) als Inhibitor von anderen Mitgliedern der Astacin-Überfamilie, wie z.B. PCP (syn. BMP-19), die zur Behandlung fibrotischer Zustände geeignet sind [siehe die Zusammenfassung, siehe auch Seite 378, rechte Spalte, letzter Absatz].

Die Lehre des o.g. Dokuments ist als neuheitsschädlich für den Gegenstand der gegenwärtigen Ansprüche 1-4 anzusehen.

4. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

D1 wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen, d.h. das der vorliegenden Anmeldung zugrunde liegende technische Problem ist dahingehend zu sehen, weitere Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung fibrotischer Zustände geeignet sind.

Die Lösung, das phosphinatanalogue Peptid Z-P-K-F<sup>PC</sup>-G-P-L-OMe (Ib) zu benutzen kann nicht als erfinderisch angesehen werden, da es für den mit dem vorgenannten Problem befaßten Fachmann in keiner Weise überraschend ist, daß (Ib), in dem Ala durch Gly ausgetauscht wurde, inhibierende Eigenschaften gegenüber PCP aufweist. Der Austausch Me -> H fällt unter die konservativen Substitutionen, die wegen der Ähnlichkeit ihrer Strukturen ähnliche Wirkungen erwarten lassen.

Obwohl die Anmelderin auf den Unterschied im S1'-Loop zwischen BMP-1, Astacin und Meprin hinweist, fehlen weitere Hinweise, die hinsichtlich D1 einen überraschenden Effekt oder vorteilhafte Eigenschaften offenbaren auf dessen Basis erfinderische Tätigkeit zuerkannt werden könnte.

5. Die Dokumente D2 bis D5 sind lediglich als technischer Hintergrund für den vorliegenden Anmeldegegenstand anzusehen, da entweder nicht Phosphinatanaloga oder nicht direkt fibrotische Indikationen offenbart werden.



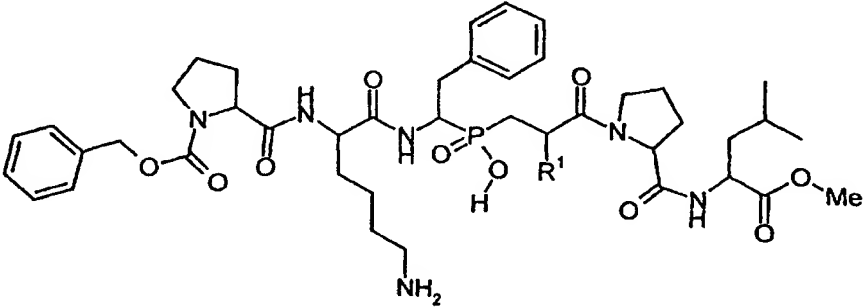


6. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Alle vorliegenden Ansprüche genügen den Kriterien des Artikels 33(4) PCT hinsichtlich ihrer gewerblichen Anwendbarkeit.



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 31/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 00/27377</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 18. Mai 2000 (18.05.00)
<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/08181</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b>          198 50 072.6      30. Oktober 1998 (30.10.98)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b>  <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> BURCHARDT, Elmar-Reinhold [DE/DE]; Dorfstrasse 28, D-58239 Schwerte (DE). SCHAUER, Michael [DE/DE]; Falkenberg 28, D-42113 Wuppertal (DE). STÖCKER, Walter [DE/DE]; Sepp-Herberger-Strasse 26, D-48301 Nottuln (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE]; Briller Strasse 46, D-42105 Wuppertal (DE).</p> <p><b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>		<p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<b>(54) Title:</b> PHOSPHINATE PEPTIDE ANALOGS FOR THE TREATMENT OF FIBROTIC DISORDERS		
<b>(54) Bezeichnung:</b> PHOSPHINAT-PEPTIDANALOGA ZUR BEHANDLUNG VON FIBROTISCHEN ERKRANKUNGEN		
<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		
<b>(57) Abstract</b>		
<p>The invention relates to the use of phosphinate peptide analogs having general formula (I) as inhibitors of procollagen-C-proteinase (PCP).</p>		
<b>(57) Zusammenfassung</b>		
<p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von Phosphinat-Peptidanaloga der allgemeinen Formel (I) als Inhibitoren der Procollagen-C-Proteinase (PCP) zur Behandlung fibrotischer Erkrankungen.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		